



**BIKTARVY<sup>®</sup>** ▼

bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/  
tenofovir alafenamide 25 mg cpr

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

---



BIKTARVY (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 30 compresse in flacone  
A.I.C. n. 046773014/E

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta (RNRL)

– Centri ospedalieri o specialisti: infettivologo

(Classe di rimborsabilità H)

Prezzo ex-factory (IVA esclusa): 953,00 euro

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): 1.572,83 euro

Su tale prezzo si applicano le riduzioni previste dalle Determinazioni AIFA vigenti e lo sconto obbligatorio sulle forniture cedute alle strutture pubbliche e private accreditate con SSN come da accordi negoziali.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene bicitegravir sodico equivalente a 50 mg di bicitegravir, 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide fumarato equivalente a 25 mg di tenofovir alafenamide. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa). Compressa marrone-violacea, a forma di capsula, rivestita con film e con impresso "GSI" su un lato e "9883" sull'altro lato. Ogni compressa misura approssimativamente 15 mm x 8 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche.** Biktarvy è indicato per il trattamento degli adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) senza evidenza presente o passata di resistenza virale alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir (vedere paragrafo 5.1). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** La terapia deve essere avviata da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV. **Posologia.** Una compressa da assumere una volta al giorno. **Dosi dimenticate.** Se il paziente dimentica una dose di Biktarvy entro 18 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Biktarvy al più presto, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Biktarvy per oltre 18 ore, non deve assumere la dose dimenticata e deve proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente vomita entro 1 ora dall'assunzione di Biktarvy, deve assumere un'altra compressa. Se un paziente vomita dopo più di 1 ora dall'assunzione di Biktarvy, non ha bisogno di assumere un'altra dose di Biktarvy fino alla dose successiva normalmente programmata.

**Anziani.** Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Biktarvy nei pazienti con età  $\geq 65$  anni (vedere paragrafi 4.8 e 5.2). **Compromissione renale.** Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Biktarvy nei pazienti con clearance stimata della creatinina (CrCl)  $\geq 30$  mL/min. Nei pazienti adulti con nefropatia allo stadio terminale (clearance stimata della creatinina  $<15$  mL/minuto), sottoposti a emodialisi cronica, non è necessario alcun adattamento della dose di Biktarvy. Tuttavia, in tali pazienti, Biktarvy deve essere generalmente evitato e utilizzato solo se i potenziali benefici sono considerati superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei giorni dell'emodialisi, somministrare la dose giornaliera di Biktarvy dopo il completamento del trattamento emodialitico. Nei pazienti con clearance stimata della creatinina  $\geq 15$  mL/min e  $<30$  mL/min, o  $<15$  mL/min, non sottoposti a emodialisi cronica, l'inizio di una terapia con Biktarvy deve essere evitato poiché la sicurezza di Biktarvy in queste popolazioni non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.2). **Compromissione epatica.** Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Biktarvy nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Biktarvy non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C); pertanto, l'uso di Biktarvy non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

**Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di Biktarvy nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione.** Uso orale. Biktarvy può essere preso con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). La compressa rivestita con film non deve essere masticata, frantumata o divisa.

**4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Co-somministrazione con rifampicina ed erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali. **Pazienti con co-infezione da HIV e virus dell'epatite B o C.** I pazienti con epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. Esistono dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di Biktarvy in pazienti con infezione da HIV-1 e virus dell'epatite C (HCV). Biktarvy contiene tenofovir alafenamide, che è attivo contro il virus dell'epatite B (HBV). Nei pazienti con co-infezione da HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Biktarvy può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti con co-infezione da HIV e HBV che hanno interrotto la somministrazione di Biktarvy devono essere tenuti sotto stretta osservazione, con un follow-up sia clinico che di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. **Malattia epatica.** La sicurezza e l'efficacia di Biktarvy in pazienti con significative alterazioni epatiche al basale non sono state stabilite. Pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy*, CART) mostrano un aumento nella frequenza delle alterazioni della funzionalità epatica e dovrebbero essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta un peggioramento della patologia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'eventualità di interrompere o sospendere il trattamento. **Peso e parametri metabolici.** Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata. **Disfunzione mitocondriale dopo esposizione in utero.** Gli analoghi nucleosidici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disturbi neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsione, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disturbi neurologici siano transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici che presenta

manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV. **Sindrome da riattivazione immunitaria.** In pazienti con infezione da HIV in grave deficienza immunitaria al momento della istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti includono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, quando necessario. Nell'ambito della riattivazione immunitaria sono state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo alla comparsa di tali patologie è risultato più variabile e questi eventi possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

**Infezioni opportunistiche.** I pazienti devono essere informati che Biktarvy o qualsiasi altra terapia antiretrovirale non cura l'infezione da HIV e che i pazienti possono comunque sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di pazienti con malattie associate all'HIV. **Osteonecrosi.** Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

**Nefrotossicità.** Un potenziale rischio di nefrotossicità dovuto all'esposizione cronica a bassi livelli di tenofovir in seguito alla somministrazione di tenofovir alafenamide non può essere escluso (vedere paragrafo 5.3). **Pazienti con nefropatia allo stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica.** Biktarvy deve essere generalmente evitato, ma può essere utilizzato negli adulti con nefropatia allo stadio terminale (CrCl stimata  $<15$  mL/min), sottoposti a emodialisi cronica, se i potenziali benefici superano i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.2). In uno studio condotto usando emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat come compressa di combinazione a dose fissa (E/C/F/TAF), in adulti infetti da HIV-1 con nefropatia allo stadio terminale (CrCl stimata  $<15$  mL/min), sottoposti a emodialisi cronica, l'efficacia è stata mantenuta per 96 settimane, ma l'esposizione a emtricitabina è stata notevolmente maggiore rispetto ai pazienti con funzione renale normale. L'efficacia è stata mantenuta anche nella fase di estensione dello studio, nella quale 10 pazienti sono passati a Biktarvy per 48 settimane. Sebbene non siano state identificate reazioni avverse aggiuntive, le implicazioni dell'aumentata esposizione a emtricitabina restano incerte (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

**Co-somministrazione con altri medicinali.** Biktarvy non deve essere co-somministrato simultaneamente con antiacidi contenenti magnesio o alluminio o con integratori di ferro in condizioni di digiuno. Biktarvy deve essere somministrato almeno 2 ore prima, oppure con del cibo 2 ore dopo, l'assunzione di antiacidi contenenti magnesio e/o alluminio. Biktarvy deve essere somministrato almeno 2 ore prima dell'assunzione di integratori di ferro, o assunto insieme a questi ultimi con del cibo (vedere paragrafo 4.5). Alcuni medicinali non sono raccomandati per la co-somministrazione con Biktarvy: atazanavir, carbamazepina, ciclosporina (uso e.v. od orale), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina o succralfato. Biktarvy non deve essere co-somministrato con altri medicinali antiretrovirali. **Eccipienti.** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. Biktarvy non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali contenenti tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizzati per il trattamento dell'infezione da HBV. **Bicitegravir.** Bicitegravir è un substrato di CYP3A e UGT1A1. La somministrazione concomitante di bicitegravir e di medicinali che inducono fortemente sia il CYP3A che l'UGT1A1, come la rifampicina o l'erba di San Giovanni, può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di bicitegravir, il che può causare una perdita dell'effetto terapeutico di Biktarvy e lo sviluppo di resistenza; pertanto, la somministrazione concomitante è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di bicitegravir con medicinali che inibiscono fortemente sia il CYP3A che l'UGT1A1, come atazanavir, può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di bicitegravir; pertanto, la co-somministrazione non è raccomandata. Bicitegravir è sia un substrato della P-gp sia un substrato della BCRP. La rilevanza clinica di questa caratteristica non è stata stabilita. Pertanto, si raccomanda cautela quando bicitegravir è combinato con medicinali noti per inibire la P-gp e/o la BCRP (per es., macrolidi, ciclosporina, verapamil, dronedarone, glicaprevir/pibrentasvir) (vedere anche la tabella di seguito). Bicitegravir inibisce il trasportatore di cationi organici 2 (OCT2) e il trasportatore per l'estrusione di farmaci e tossine 1 (MATE1) *in vitro*. La co-somministrazione di Biktarvy con la metformina, substrato di OCT2 e MATE1, non ha determinato un aumento clinicamente significativo dell'esposizione a metformina. Biktarvy può essere co-somministrato con substrati di OCT2 e MATE1. Bicitegravir non è un inibitore o un induttore del CYP *in vivo*. **Emtricitabina.** Studi *in vitro* e studi farmacocinetici clinici di interazione farmacologica hanno evidenziato che il rischio potenziale di interazioni mediate da CYP tra emtricitabina e altri medicinali è basso. La co-somministrazione di emtricitabina con medicinali eliminati tramite secrezione tubulare attiva può aumentare le concentrazioni di emtricitabina e/o del medicinale co-somministrato. I medicinali che riducono la funzione renale possono aumentare le concentrazioni di emtricitabina. **Tenofovir alafenamide.** Tenofovir alafenamide è trasportato dalla P-glicoproteina (P-gp) e dalla proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP). La somministrazione concomitante di Biktarvy con medicinali che influenzano fortemente l'attività di P-gp e BCRP può portare a cambiamenti nell'assorbimento di tenofovir alafenamide. I medicinali che inducono l'attività della P-gp (per es., rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) ridurrebbero l'assorbimento di tenofovir alafenamide, con conseguente riduzione della concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide, che può determinare la perdita dell'effetto terapeutico di Biktarvy e lo sviluppo di resistenza. La co-somministrazione di Biktarvy con altri medicinali che inibiscono l'attività della P-gp e della BCRP può aumentare l'assorbimento e la concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide. Tenofovir alafenamide non è un inibitore o induttore di CYP3A *in vivo*. **Altre interazioni.** Le interazioni tra Biktarvy o il/i suoi componenti individuali e i medicinali co-somministrati sono elencate nella Tabella 1 in basso (l'incremento è indicato come "↑", la riduzione come "↓", nessuna variazione come "↔"; tutti i limiti di assenza di effetto sono compresi tra il 70% e il 143%).

Tabella 1: Interazioni tra Biktarvy o il/i suo/i singolo/i componente/i e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica/ possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Biktarvy
<b>PRODOTTI FITOTERAPICI</b>		
Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (Induzione di CYP3A, UGT1A1 e P-gp)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. La co-somministrazione può ridurre le concentrazioni plasmatiche di bicitegravir e tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione di Biktarvy con l'erba di San Giovanni è controindicata, a causa dell'effetto dell'erba di San Giovanni sul componente bicitegravir di Biktarvy.

ANTI-INFETTIVI		
<b>Antimicrobatterici</b>		
Rifampicina (600 mg una volta al giorno), bicitegravir <sup>1</sup> (Induzione di CYP3A, UGT1A1 e P-gp)	Bicitegravir: AUC: ↓ 75% $C_{max}$ : ↓ 28% Interazione non studiata con tenofovir alafenamide. La co-somministrazione di rifampicina può far diminuire le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione è controindicata a causa dell'effetto della rifampicina sul componente bicitegravir di Biktarvy.
Rifabutina (300 mg una volta al giorno), bicitegravir <sup>1</sup> (Induzione di CYP3A e P-gp)	Bicitegravir: AUC: ↓ 38% $C_{min}$ : ↓ 56% $C_{max}$ : ↓ 20% Interazione non studiata con tenofovir alafenamide. La co-somministrazione di rifabutina può far diminuire le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione non è raccomandata a causa della prevista diminuzione del tenofovir alafenamide.
Rifapentina (Induzione di CYP3A e P-gp)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. La co-somministrazione di rifapentina può far diminuire le concentrazioni plasmatiche di bicitegravir e tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione non è raccomandata.
<b>Agenti antivirali diretti contro l'HIV-1</b>		
Atazanavir (300 mg una volta al giorno), bicitegravir <sup>1</sup> (Inibizione di CYP3A, UGT1A1 e P-gp/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↑ 306% $C_{max}$ : ↔	La co-somministrazione non è raccomandata.
Atazanavir (400 mg una volta al giorno), bicitegravir <sup>1</sup> (Inibizione di CYP3A e UGT1A1)	Bicitegravir: AUC: ↑ 315% $C_{max}$ : ↔	
<b>Agenti antivirali diretti contro il virus dell'epatite C</b>		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg una volta al giorno), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide <sup>2</sup>	Bicitegravir: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100+100 mg <sup>3</sup> una volta al giorno), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (Inibizione di P-gp/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 57% $C_{max}$ : ↑ 28% Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.

**Medicinale per area terapeutica/  
possibile meccanismo di interazione****Effetti sui livelli del medicinale.  
Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>****Raccomandazione relativa alla co-somministrazione  
con Biktarvy**

<b>Antifungini</b>		
Voriconazolo (300 mg due volte al giorno), bicitegravir <sup>1</sup> (Inibizione di CYP3A)	Bicitegravir: AUC: ↑ 61% C <sub>max</sub> : ↔	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Itraconazolo Posaconazolo (Inibizione di P-gp/BCRP)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. La co-somministrazione di itraconazolo o posaconazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche di bicitegravir.	
<b>Macrolidi</b>		
Azitromicina Claritromicina (Inibizione della P-gp)	Interazione non studiata. La co-somministrazione di azitromicina o claritromicina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di bicitegravir.	Si raccomanda cautela a causa dell'effetto potenziale di questi agenti sulla componente bicitegravir di Biktarvy.
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Carbamazepina (titolata da 100 mg a 300 mg due volte al giorno), emtricitabina/tenofovir alafenamide <sup>4</sup> (Induzione di CYP3A, UGT1A1 e P-gp)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 54% C <sub>max</sub> : ↓ 57% Interazione non studiata con bicitegravir. La somministrazione concomitante di carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di bicitegravir.	La co-somministrazione non è raccomandata.
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoina (Induzione di CYP3A, UGT1A1, e P-gp)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. La somministrazione concomitante di oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di bicitegravir e tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione non è raccomandata.
<b>ANTIACIDI, INTEGRATORI E MEDICINALI TAMPONATI</b>		
Sospensione di antiacidi contenenti magnesio/alluminio (20 mL singola dose <sup>5</sup> )/bicitegravir (Chelazione con cationi polivalenti)	Bicitegravir (sospensione antiacida 2 ore prima, a digiuno): AUC: ↓ 52% C <sub>max</sub> : ↓ 58% Bicitegravir (sospensione antiacida 2 ore dopo, a digiuno): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Bicitegravir (somministrazione simultanea, a digiuno): AUC: ↓ 79% C <sub>max</sub> : ↓ 80% Bicitegravir (somministrazione simultanea, con del cibo): AUC: ↓ 47% C <sub>max</sub> : ↓ 49%	Biktarvy non deve essere assunto contemporaneamente con integratori contenenti magnesio e/o alluminio a causa della prevista riduzione sostanziale dell'esposizione a bicitegravir (vedere paragrafo 4.4). Biktarvy deve essere somministrato almeno 2 ore prima, oppure con del cibo 2 ore dopo, l'assunzione di antiacidi contenenti magnesio e/o alluminio.
Fumarato ferroso (324 mg singola dose), bicitegravir (Chelazione con cationi polivalenti)	Bicitegravir (somministrazione simultanea, a digiuno): AUC: ↓ 52% C <sub>max</sub> : ↓ 71% Bicitegravir (somministrazione simultanea, con del cibo): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 25%	Biktarvy deve essere somministrato almeno 2 ore prima dell'assunzione di integratori di ferro, o assunto insieme a questi ultimi con del cibo.
Carbonato di calcio (1200 mg singola dose), bicitegravir (Chelazione con cationi polivalenti)	Bicitegravir (somministrazione simultanea, a digiuno): AUC: ↓ 33% C <sub>max</sub> : ↓ 42% Bicitegravir (somministrazione simultanea, con del cibo): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Biktarvy e integratori contenenti calcio possono essere assunti insieme, con o senza cibo.
Sucralfato (Chelazione con cationi polivalenti)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. La co-somministrazione può ridurre le concentrazioni plasmatiche di bicitegravir.	La co-somministrazione non è raccomandata.
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
Sertralina (50 mg singola dose), tenofovir alafenamide <sup>6</sup>	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Sertralina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Non è attesa alcuna interazione con bicitegravir ed emtricitabina.	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
Ciclosporina (uso e.v. od orale) (Inibizione della P-gp)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. Si prevede che la co-somministrazione di ciclosporina (uso e.v. od orale) aumenti le concentrazioni plasmatiche di bicitegravir e tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione di ciclosporina (uso e.v. od orale) non è raccomandata. Se è necessaria la combinazione, si raccomanda il monitoraggio clinico e biologico, in particolare della funzione renale.
<b>ANTIDIABETICI ORALI</b>		
Metformina (500 mg due volte al giorno), bicitegravir/emtricitabina/ tenofovir alafenamide (Inibizione di OCT2/MATE1)	Metformina: AUC: ↑ 39% C <sub>min</sub> : ↑ 36% C <sub>max</sub> : ↔	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con funzione renale normale. Nei pazienti con insufficienza renale moderata, si deve considerare uno stretto monitoraggio quando si inizia la somministrazione concomitante di bicitegravir con metformina, a causa dell'aumentato rischio di acidosi lattica in questi pazienti. Se necessario, deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose di metformina.

**Medicinale per area terapeutica/  
possibile meccanismo di interazione**

**Effetti sui livelli del medicinale.  
Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>**

**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione  
con Biktarvy**

CONTRACCETTIVI ORALI		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una volta al giorno)/ etinilestradiolo (0,025 mg una volta al giorno), bictegravir <sup>1</sup>	Norelgestromina: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una volta al giorno), etinilestradiolo (0,025 mg una volta al giorno), emtricitabina/ tenofovir alafenamide <sup>4</sup>	Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
	Etinilestradiolo: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	

SEDATIVI/IPNOTICI		
Midazolam (2 mg, sciroppo orale, dose singola), bictegravir/ emtricitabina/tenofovir alafenamide	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.

<sup>1</sup> Questo studio è stato condotto usando bictegravir 75 mg dose singola. <sup>2</sup> Questo studio è stato condotto usando bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide 75/200/25 mg una volta al giorno. <sup>3</sup> Studio condotto usando voxilaprevir 100 mg aggiuntivo per raggiungere l'esposizione a voxilaprevir attesa nei pazienti con infezione da HCV. <sup>4</sup> Questo studio è stato condotto usando emtricitabina/tenofovir alafenamide 200/25 mg una volta al giorno. <sup>5</sup> Antiacido a concentrazione massima contenente 80 mg di idrossido di alluminio, 80 mg di idrossido di magnesio e 8 mg di simeticone per mL. <sup>6</sup> Questo studio è stato condotto usando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide 150/150/200/10 mg una volta al giorno.

Sulla base degli studi di interazione farmacologica condotti con Biktarvy o con i suoi componenti, non si prevedono interazioni farmacologiche clinicamente significative con: amiodipina, atorvastatina, buprenorfina, drospirenone, famciclovir, famotidina, fluticasone, metadone, naloxone, norbuprenorfina, omeprazolo o rosuvastatina.

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Gravidanza.** I dati relativi all'uso di bictegravir o tenofovir alafenamide in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1000 gravidanze esposte) indica che emtricitabina non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di emtricitabina sui parametri di fertilità, sulla gravidanza, sullo sviluppo fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale. Gli studi sugli animali con bictegravir e tenofovir alafenamide somministrati separatamente non hanno mostrato effetti dannosi sui parametri di fertilità, sulla gravidanza o sullo sviluppo fetale (vedere paragrafo 5.3). Biktarvy deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. **Allattamento.** Non è noto se bictegravir o tenofovir alafenamide siano escreti nel latte materno. Emtricitabina è escreta nel latte materno. In studi su animali, bictegravir è stato rilevato nel plasma di cuccioli di ratto allattati, probabilmente a causa della presenza di bictegravir nel latte, senza effetti sui cuccioli in allattamento. In studi sugli animali è stato dimostrato che tenofovir è escreto nel latte. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di tutti i componenti di Biktarvy su neonati/lattanti. Pertanto, Biktarvy non deve essere usato durante l'allattamento. Per evitare la trasmissione del virus HIV al neonato, si raccomanda che le donne infette da HIV non allattino i propri neonati, in nessuna circostanza. **Fertilità.** Non esistono dati relativi all'effetto di Biktarvy sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano effetti di bictegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamide sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** I pazienti devono essere informati che sono stati riportati episodi di capogiro durante il trattamento con i componenti di Biktarvy (vedere paragrafo 4.8). **4.8 Effetti indesiderati. Sintesi del profilo di sicurezza.** La valutazione delle reazioni avverse si basa sui dati di sicurezza ottenuti da tutti gli studi di fase 2 e 3 con Biktarvy e sull'esperienza post-marketing. Negli studi clinici condotti su pazienti naive al trattamento trattati con Biktarvy per 144 settimane, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state cefalea (5%), diarrea (5%) e nausea (4%). **Tabella riassuntiva delle reazioni avverse.** Le reazioni avverse riportate nella Tabella 2 sono elencate in base alla classificazione organo-sistemica e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: comune (≥1/100, <1/10) e non comune (≥1/1000, <1/100).

**Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse<sup>1</sup>**

Frequenza	Reazione avversa
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune:	anemia <sup>2</sup>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune:	depressione, sogni anormali
Non comune:	comportamento suicida, ansia, disturbi del sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune:	cefalea, capogiro
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune:	diarrea, nausea
Non comune:	vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune:	iperbilirubinemia
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune:	angioedema <sup>3,4</sup> , eruzione cutanea, prurito, orticaria <sup>4</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non comune:	artralgia

Frequenza	Reazione avversa
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune:	stanchezza

<sup>1</sup> Ad eccezione dell'angioedema, dell'anemia e dell'orticaria (vedi note 2, 3 e 4), tutte le reazioni avverse sono state identificate dagli studi clinici su Biktarvy. Le frequenze sono state derivate da studi clinici di fase 3 con Biktarvy in pazienti naive al trattamento per 144 settimane (GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490). <sup>2</sup> Questa reazione avversa non è stata osservata negli studi clinici su prodotti contenenti emtricitabina + tenofovir alafenamide bensì identificata negli studi clinici o nell'esperienza successiva all'immissione in commercio per emtricitabina se utilizzata con altri antiretrovirali. <sup>3</sup> Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio per i medicinali contenenti emtricitabina. <sup>4</sup> Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio per i medicinali contenenti tenofovir alafenamide.

**Descrizione di alcune reazioni avverse. Parametri metabolici.** Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4). **Sindrome da riattivazione immunitaria.** In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo alla comparsa di tali patologie è risultato più variabile e questi eventi possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). **Osteonecrosi.** Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4). **Variazioni della creatinina sierica.** È stato dimostrato che bictegravir aumenta la creatinina sierica a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina; tuttavia, queste variazioni non sono considerate clinicamente rilevanti dal momento che non riflettono una variazione del tasso di filtrazione glomerulare. L'aumento della creatinina sierica si è verificato entro la settimana 4 del trattamento ed è rimasto stabile fino alla settimana 144. Negli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, la creatinina mediana nel siero (Q1, Q3) è aumentata di 0,11 (0,03, 0,19) mg/dL, (9,7 [2,7, 16,8] μmol/L), 0,11 (0,04, 0,19) mg/dL (9,7 [3,5, 16,8] μmol/L) e 0,12 (0,06, 0,21) mg/dL (10,6 [5,3, 18,6] μmol/L) dal basale alla settimana 144 nei gruppi riceventi rispettivamente Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudina e dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamide. Non ci sono state interruzioni a causa di eventi avversi renali fino alla settimana 144 in pazienti a cui sia stato somministrato Biktarvy in studi clinici. **Variazioni della bilirubina.** Negli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, sono stati osservati incrementi della bilirubina totale nel 17% dei pazienti naive al trattamento trattati con Biktarvy fino alla settimana 144. Gli aumenti erano principalmente di grado 1 (12%) e di grado 2 (4%) (da ≥1,0 a 2,5 volte il limite superiore della norma [ULN]) e non sono stati associati a reazioni avverse epatiche o altre anomalie di laboratorio correlate al fegato. Cinque pazienti trattati con Biktarvy (1%) hanno avuto incrementi di bilirubina di grado 3 che non sono stati considerati correlati al medicinale in studio. Non ci sono state interruzioni dovute ad eventi avversi fino alla settimana 144 negli studi clinici con Biktarvy. **Altre popolazioni speciali. Pazienti con co-infezione da HBV.** In 16 adulti coinfezati HIV/HBV trattati con Biktarvy (8 adulti naive al trattamento con HIV/HBV nello studio GS-US-380-1490; 8 adulti soppressi con HIV/HBV nello studio GS-US-380-1878), il profilo di sicurezza di Biktarvy era simile a quello osservato nei pazienti con monoinfezione da HIV 1 (vedere paragrafo 5.1). **Anziani.** Gli studi GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 e lo studio dedicato GS-US-380-4449 in pazienti con età ≥65 anni (valutazione di 86 soggetti con età ≥65 anni con infezione da HIV 1 soppressi virologicamente) includevano 111 pazienti con età ≥65 anni che hanno ricevuto Biktarvy. In questi pazienti non sono state osservate differenze nel profilo di sicurezza di Biktarvy. **Pazienti con compromissione renale.** La sicurezza di emtricitabina + tenofovir alafenamide è stata valutata in uno studio clinico, in aperto, a braccio singolo (GS-US-292-1825), nel quale 55 pazienti infetti da HIV 1 con soppressione virologica, con nefropatia allo stadio terminale (eGFR<sub>cr</sub> <15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica, hanno ricevuto emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat come compressa di combinazione a dose fissa per 96 settimane. In una fase di estensione dello studio GS-US-292-1825, 10 pazienti sono passati a Biktarvy per 48 settimane. In questo studio, nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale, sottoposti a emodialisi cronica, non sono state identificate reazioni avverse aggiuntive (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio.** In caso di sovradosaggio è necessario

monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di un sovradosaggio di Biktarvy consiste in misure di supporto generali, comprendenti il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio di Biktarvy. Poiché bicitegravir è altamente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che venga rimosso in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale. Emtricitabina può essere rimossa dall'emodialisi, che rimuove circa il 30% della dose di emtricitabina in un periodo di dialisi di 3 ore a partire da 1,5 ore dalla somministrazione di emtricitabina. Tenofovir viene rimosso efficacemente con l'emodialisi, con un coefficiente di estrazione del 54% circa. Non è noto se emtricitabina o tenofovir possano essere eliminati per dialisi peritoneale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Antivirale per uso sistemico; antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR20. **Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici.** Bicitegravir è un inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi (INSTI) che si lega al sito attivo dell'integrasi e blocca la fase di *strand transfer* dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico retrovirale (DNA), essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV. Bicitegravir esercita un'attività nei confronti dell'HIV 1 e dell'HIV 2. Emtricitabina è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI), e un analogo della 2'-deossicitidina. Emtricitabina è fosforilata dagli enzimi cellulari per formare emtricitabina trifosfato. L'emtricitabina trifosfato inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale da parte della trascrittasi inversa (*reverse transcriptase*, RT) dell'HIV e la conseguente interruzione della catena del DNA. Emtricitabina è attiva nei confronti di HIV-1, HIV-2 e HBV. Tenofovir alafenamide è un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) e un profarmaco fosfonamidato di tenofovir (analogo della 2'-deossadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamide è in grado di permeare nelle cellule e, grazie a una maggiore stabilità nel plasma e all'attivazione intracellulare dopo idrolisi da parte della catepsina A, tenofovir alafenamide è più efficace del tenofovir disoproxil nel concentrare tenofovir nelle cellule mononucleari del sangue periferico (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi. Tenofovir intracellulare è successivamente fosforilato al metabolita farmacologicamente attivo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale da parte della RT dell'HIV e la conseguente interruzione della catena del DNA. Tenofovir è attivo nei confronti di HIV-1, HIV-2 e HBV. **Attività antivirale in vitro.** L'attività antivirale di bicitegravir nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, in PBMC, in monociti/macrofagi primari e in linfociti T CD4+. I valori di concentrazione efficace al 50% (CE<sub>50</sub>) per bicitegravir sono stati compresi nell'intervallo <0,05-6,6 nM. La CE<sub>50</sub> di bicitegravir aggiustata per le proteine era 361 nM (0,162 µg/mL) per il virus dell'HIV-1 di fenotipo selvaggio (*wild-type*). Bicitegravir ha mostrato attività antivirale nella coltura cellulare nei confronti del gruppo HIV-1 (M, N, O), compresi i sottotipi A, B, C, D, E, F e G (i valori di CE<sub>50</sub> variavano tra <0,05 e 1,71 nM) e attività nei confronti di HIV-2 (CE<sub>50</sub> = 1,1 nM). L'attività antivirale di emtricitabina nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, nella linea cellulare MAGI-CCR5 e in PBMC. I valori CE<sub>50</sub> per emtricitabina sono stati compresi nell'intervallo 0,0013-0,64 µM. Emtricitabina ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei clade A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di CE<sub>50</sub> compresi tra 0,007 e 0,075 µM) e ha mostrato attività nei confronti di HIV-2 (valori di CE<sub>50</sub> compresi tra 0,007 e 1,5 µM). L'attività antivirale di tenofovir alafenamide nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 di sottotipo B è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, in PBMC, in monociti/macrofagi primari e in linfociti T CD4+. I valori di CE<sub>50</sub> per tenofovir alafenamide sono stati compresi nell'intervallo tra 2,0 e 14,7 nM. Tenofovir alafenamide ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti di tutti i gruppi (M, N e O), compresi i sottotipi A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di CE<sub>50</sub> compresi tra 0,10 e 12,0 nM) e ha mostrato attività nei confronti di HIV-2 (valori di CE<sub>50</sub> compresi tra 0,91 e 2,63 nM). **Resistenza. In vitro.** Gli isolati di HIV-1 con ridotta sensibilità al bicitegravir sono stati selezionati in coltura cellulare. In una selezione, sono emerse le sostituzioni di amminoacidi M50I e R263K e la suscettibilità fenotipica a bicitegravir è risultata ridotta di 1,3, 2,2 e 2,9 volte rispettivamente per M50I, R263K e M50I + R263K. In una seconda selezione, sono emerse le sostituzioni amminoacidiche T66I e S153F e la suscettibilità fenotipica al bicitegravir è risultata essere di 0,4, 1,9 e 0,5 volte rispettivamente per T66I, S153F e T66I + S153F. Gli isolati di HIV-1 con ridotta sensibilità a emtricitabina sono stati selezionati in colture cellulari e avevano mutazioni M184V/I nella RT dell'HIV-1. Gli isolati di HIV-1 con suscettibilità ridotta al tenofovir alafenamide sono stati

selezionati in coltura cellulare e avevano la mutazione K65R nella RT dell'HIV-1; inoltre, è stata osservata transitoriamente una mutazione K70E nella RT dell'HIV-1. Gli isolati di HIV-1 con la mutazione K65R hanno una sensibilità ridotta di basso livello ad abacavir, emtricitabina, tenofovir e lamivudina. Studi di selezione *in vitro* sulla resistenza ai medicinali con tenofovir alafenamide non hanno mostrato sviluppo di resistenza di alto livello dopo coltura estesa. In pazienti naïve al trattamento (studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490) e con soppressione virologica (studi GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878), nessun paziente che riceveva Biktarvy aveva HIV-1 con resistenza genotipica o fenotipica emergente dal trattamento a bicitegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamide nella popolazione preposta all'analisi finale della resistenza (n = 11) con HIV-1 RNA ≥200 copie/mL al momento del fallimento virologico confermato, alla settimana 48 o alla sospensione precoce del medicinale in studio (tutti gli studi) o alla settimana 96 o alla settimana 144 (solo studi con pazienti naïve al trattamento). Al momento dell'ingresso nello studio, un paziente naïve al trattamento presentava mutazioni Q148H + G140S preesistenti associate alla resistenza agli INSTI e aveva valori di HIV-1 RNA <50 copie/mL dalla settimana 4 fino alla settimana 144. Inoltre, 6 pazienti presentavano la mutazione T97A pre-esistente associata alla resistenza agli INSTI; tutti avevano un HIV-1 RNA <50 copie/mL alla settimana 144 o all'ultima visita. **Resistenza crociata.** La suscettibilità di bicitegravir è stata testata su 64 isolati clinici resistenti agli INSTI (20 con sostituzioni singole e 44 con 2 o più sostituzioni). Di questi, tutti gli isolati mutanti singoli e doppi privi di Q148H/K/R e 10 di 24 isolati con Q148H/K/R con sostituzioni aggiuntive associate alla resistenza agli INSTI avevano una suscettibilità ridotta di ≈2,5 volte a bicitegravir; è stata riscontrata una suscettibilità ridotta >2,5 volte a bicitegravir per 14 dei 24 isolati che contenevano sostituzioni G140A/C/S e Q148H/R/K nell'integrasi. Di questi, 9 dei 14 isolati presentavano mutazioni aggiuntive a L74M, T97A o E138A/K. In uno studio separato, i mutanti sito-specifici con G118R e T97A + G118R avevano rispettivamente una sensibilità ridotta di 3,4 e 2,8 volte a bicitegravir. La rilevanza di questi dati di resistenza incrociata *in vitro* deve ancora essere stabilita nella pratica clinica. Bicitegravir ha dimostrato attività antivirale equivalente contro 5 cloni mutanti di HIV-1 resistenti agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), 3 cloni resistenti agli NRTI e 4 cloni resistenti agli inibitori della proteasi (PI) rispetto al ceppo *wild-type*. I virus resistenti a emtricitabina con sostituzione M184V/I hanno presentato resistenza crociata alla lamivudina, ma hanno mantenuto la sensibilità alla didanosina, alla stavudina, al tenofovir e alla zidovudina. Le mutazioni K65R e K70E portano ad una ridotta suscettibilità ad abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, ma mantengono la sensibilità a zidovudina. L'HIV-1 resistente ai multinucleosidici con una mutazione a doppia inserzione T69S o con un complesso di mutazione Q151M che includeva K65R ha mostrato una ridotta suscettibilità al tenofovir alafenamide. **Dati clinici.** L'efficacia e la sicurezza di Biktarvy negli adulti infetti da HIV-1 e naïve al trattamento si basano su dati a 48 settimane e 144 settimane di due studi randomizzati, in doppio cieco, a controllo attivo: GS-US-380-1489 (n = 629) e GS-US-380-1490 (n = 645). L'efficacia e la sicurezza di Biktarvy negli adulti con infezione da HIV-1 soppressi virologicamente si basano su dati a 48 settimane di uno studio randomizzato, in doppio cieco, a controllo attivo (GS-US-380-1844, n = 563); e di uno studio randomizzato, in aperto, a controllo attivo (GS-US-380-1878, n = 577). **Pazienti infetti da HIV-1, naïve al trattamento.** Nello studio GS-US-380-1489, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) (n = 314) o abacavir/dolutegravir/lamivudina (600/50/300 mg) (n = 315) una volta al giorno. Nello studio GS-US-380-1490, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere B/F/TAF (n = 320) o dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamide (50 + 200/25 mg) (n = 325) una volta al giorno. Negli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, l'età media era 35 anni (intervallo 18-77), l'89% dei soggetti era di sesso maschile di cui il 58% bianchi, il 35% neri e il 3% asiatici. Il 24% dei pazienti era identificato come ispanico/latino. La prevalenza di diversi sottotipi era comparabile tra tutti e tre i gruppi di trattamento, con il sottotipo B predominante in entrambi i gruppi; i sottotipi non-B costituivano l'11%. Il valore medio dell'HIV-1 RNA nel plasma, al basale, era di 4,4 log<sub>10</sub> copie/mL (intervallo 1,3-6,6). La conta media delle cellule CD4+ al basale era di 460 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo 0-1636) e l'11% aveva una conta delle cellule CD4+ inferiore a 200 cellule/mm<sup>3</sup>. Il 18% dei pazienti aveva una carica virale al basale superiore a 100.000 copie/mL. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati stratificati mediante HIV-1 RNA basale (inferiore o uguale a 100.000 copie/mL, da superiore a 100.000 copie/mL a inferiore o uguale a 400.000 copie/mL, o superiore a 400.000 copie/mL), per conta delle cellule CD4+ (inferiore a 50 cellule/µL, da 50 a 199 cellule/µL, o maggiore o uguale a 200 cellule/µL) e per regione (Stati Uniti o Paesi al di fuori degli Stati Uniti). Gli esiti del trattamento degli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490 fino alle settimane 48 e 144 sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3: Esiti virologici combinati degli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490 alle settimane 48<sup>a</sup> e 144<sup>a</sup>

	Settimana 48			Settimana 144		
	B/F/TAF (n = 634) <sup>c</sup>	ABC/DTG/3TC (n = 315) <sup>d</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>e</sup>	B/F/TAF (n = 634) <sup>c</sup>	ABC/DTG/3TC (n = 315) <sup>d</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>e</sup>
HIV-1 RNA <50 copie/mL	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Differenza di trattamento (95% CI) B/F/TAF vs. Comparatore	-	-2,1% (da -5,9% a 1,6%)	-1,9% (da -5,6% a 1,8%)	-	-2,7% (da -7,8% a 2,4%)	-1,9% (da -7,0% a 3,1%)
HIV-1 RNA ≥50 copie/mL <sup>f</sup>	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Nessun dato virologico alla settimana 48 o 144	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso <sup>g</sup>	<1%	1%	1%	2%	2%	3%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo HIV-1 RNA disponibile <50 copie/mL <sup>h</sup>	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	2%	<1%	1%	1%	<1%	1%

**Settimana 48**

**Settimana 144**

	B/F/TAF (n = 634) <sup>c</sup>	ABC/DTG/3TC (n = 315) <sup>d</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>e</sup>	B/F/TAF (n = 634) <sup>c</sup>	ABC/DTG/3TC (n = 315) <sup>d</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>e</sup>
<b>Percentuale (%) di pazienti con HIV-1 RNA &lt;50 copie/mL per sottogruppo</b>						
Per carica virale al basale						
≤100.000 copie/mL	92%	94%	93%	82%	86%	84%
>100.000 copie/mL	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Per conta cellule CD4+ al basale						
<200 cell/mm <sup>3</sup>	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥200 cell/mm <sup>3</sup>	91%	94%	92%	82%	86%	83%
<b>HIV-1 RNA &lt;20 copie/mL</b>	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = abacavir; DTG = dolutegravir; 3TC = lamivudina; F/TAF = emtricitabina/tenofovir alafenamide

<sup>a</sup> Finestra di osservazione della settimana 48 tra i giorni 295 e 378 (inclusi). <sup>b</sup> Finestra di osservazione della settimana 144 tra i giorni 967 e 1050 (inclusi). <sup>c</sup> Raggruppati dallo studio GS-US-380-1489 (n = 314) e dallo studio GS-US-380-1490 (n = 320). <sup>d</sup> Studio GS-US-380-1489. <sup>e</sup> Studio GS-US-380-1490. <sup>f</sup> Include i pazienti con ≥50 copie/mL nella finestra della settimana 48 o 144, i pazienti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia (n = 0) o perdita dell'efficacia e i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi (EA), decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia (B/F/TAF n = 12 e 15; ABC/DTG/3TC n = 2 e 7; DTG+F/TAF n = 3 e 6, rispettivamente, alle settimane 48 e 144) e che al momento dell'interruzione presentavano una carica virale ≥50 copie/mL. <sup>g</sup> Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di EA o decesso in qualsiasi momento dal giorno 1 fino alla finestra di osservazione se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata. <sup>h</sup> Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da EA, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, persi al follow-up ecc.

B/F/TAF non è risultato inferiore nel raggiungere un HIV-1 RNA <50 copie/mL a entrambe le settimane 48 e 144 rispetto a abacavir/dolutegravir/lamivudina e a dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamide, rispettivamente. Gli esiti del trattamento tra gruppi di trattamento erano simili tra i sottogruppi per età, sesso, etnia, carica virale al basale, conta delle cellule CD4+ al basale e regione. Negli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, l'incremento medio rispetto al basale nella conta delle cellule CD4+ alla settimana 144 era rispettivamente 288, 317 e 289 cellule/mm<sup>3</sup> nei gruppi aggregati B/F/TAF, abacavir/dolutegravir/lamivudina e dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamide. **Pazienti infetti da HIV-1, soppressi virologicamente.** Nello studio GS-US-380-1844, l'efficacia e la sicurezza del passaggio da un regime di dolutegravir + abacavir/lamivudina o abacavir/dolutegravir/lamivudina a B/F/TAF sono stati valutati in uno studio randomizzato in doppio cieco su adulti virologicamente soppressi (HIV-1 RNA <50 copie/mL) con infezione da HIV-1 (n = 563). I pazienti dovevano essere soppressi stabilmente (HIV-1 RNA <50 copie/mL) con il loro regime basale da almeno 3 mesi prima dell'ingresso nello studio. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per passare a B/F/TAF al basale (n = 282), o rimanere con il loro regime antiretrovirale basale (n = 281). I pazienti avevano un'età media di 45 anni (intervallo 20-71), l'89% era composto da maschi, il 73% da bianchi e il 22% da neri. Il 17% dei pazienti era identificato come ispanico/latino. La prevalenza di diversi sottotipi di HIV-1 era comparabile tra i gruppi di trattamento, con il sottotipo B predominante in entrambi i gruppi; i sottotipi non-B costituivano il 5%. La conta media delle cellule CD4+ al basale era 723 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo 124-2444). Nello studio GS-US-380-1878, l'efficacia e la sicurezza del passaggio da abacavir/lamivudina o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg) più atazanavir o darunavir (potenziato da cobicistat o ritonavir) a B/F/TAF sono stati valutati in uno studio randomizzato, in aperto su adulti soppressi virologicamente con infezione da HIV (n = 577). I pazienti dovevano essere stati soppressi stabilmente con il loro regime basale da almeno 6 mesi e non dovevano essere stati precedentemente trattati con qualsiasi INSTI. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per passare a B/F/TAF (n = 290) o rimanere con il loro regime antiretrovirale di riferimento (n = 287). I pazienti avevano un'età media di 46 anni (intervallo 20-79), l'83% era composto da maschi, il 66% da bianchi e il 26% da neri. Il 19% dei pazienti era identificato come ispanico/latino. La conta media delle cellule CD4+ al basale era di 663 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo 62-2582). La prevalenza di diversi sottotipi era comparabile tra i gruppi di trattamento, con il sottotipo B predominante in entrambi i gruppi; i sottotipi non-B costituivano l'11%. I pazienti sono stati stratificati in base al precedente regime di trattamento. Allo screening, il 15% dei pazienti ha ricevuto abacavir/lamivudina più atazanavir o darunavir (potenziato da cobicistat o ritonavir) e l'85% dei pazienti ha assunto emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato più atazanavir o darunavir (potenziato con cobicistat o ritonavir). Gli esiti del trattamento degli studi GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878 fino alla settimana 48 sono presentati nella Tabella 4.

**Tabella 4: Esiti virologici negli studi GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878 alla 48ª settimana**

	Studio GS-US-380-1844		Studio GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/ DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Regime a base di ATV o DRV al basale (n = 287)
<b>HIV-1 RNA &lt;50 copie/mL</b>	94%	95%	92%	89%
Differenza di trattamento (95% CI)	-1,4% (da -5,5% a 2,6%)		3,2% (da -1,6% a 8,2%)	
<b>HIV-1 RNA ≥50 copie/mL<sup>b</sup></b>	1%	<1%	2%	2%
Differenza di trattamento (95% CI)	0,7% (da -1,0% a 2,8%)		0,0% (da -2,5% a 2,5%)	
<b>Nessun dato virologico alla settimana 48</b>	5%	5%	6%	9%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso e ultimo HIV-1 RNA disponibile <50 copie/mL	2%	1%	1%	1%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo HIV-1 RNA disponibile <50 copie/mL <sup>c</sup>	2%	3%	3%	7%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	2%	1%	2%	2%

ABC = abacavir; ATV = atazanavir; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; 3TC = lamivudina

<sup>a</sup> La finestra della settimana 48 era tra i giorni 295 e 378 (inclusi). <sup>b</sup> Include i pazienti con ≥50 copie/mL nella finestra della settimana 48, i pazienti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia, i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse dalla mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano una carica virale ≥50 copie/mL. <sup>c</sup> Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da EA, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, persi al follow-up ecc.

B/F/TAF non è risultato inferiore al regime di controllo in entrambi gli studi. I risultati del trattamento tra i gruppi di trattamento erano simili nei sottogruppi per età, sesso, razza e regione. In GS-US-380-1844, il cambiamento medio rispetto al basale nella conta delle cellule CD4+ alla settimana 48 era di -31 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti che sono passati a B/F/TAF e di 4 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con abacavir/dolutegravir/lamivudina. In GS-US-380-1878, il cambiamento medio rispetto al basale nella conta delle cellule di CD4+ alla 48ª settimana era di 25 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti che sono passati a B/F/TAF e di 0 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti che hanno proseguito il loro regime basale. **Pazienti con co-infezione da HIV e HBV.** Il numero di pazienti con co-infezione da HIV e HBV trattati con B/F/TAF è limitato. Nello studio GS-US-380-1490, 8 pazienti con infezione da HIV/HBV al basale erano randomizzati a ricevere B/F/TAF. Alla settimana 48, 7 pazienti erano soppressi per HBV (HBV DNA <29 UI/mL) e avevano un HIV-1 RNA <50 copie/mL. Un paziente aveva dati sull'HBV DNA mancanti alla settimana 48. Alla settimana 144, 5 pazienti erano soppressi per HBV e avevano un HIV-1 RNA <50 copie/mL. Alla settimana 144, 3 pazienti avevano dati sull'HBV DNA mancanti (1 perso al follow-up dalla settimana 48, 1 perso al follow-up dopo la settimana 72 e 1 perso al follow-up dopo la settimana 120). Nello studio GS-US-380-1878, alla 48ª settimana, il 100% (8/8) dei pazienti con co-infezione da HIV/HBV al basale nel braccio B/F/TAF ha mantenuto l'HBV DNA <29 UI/mL (mancante = analisi esclusa) e l'HIV RNA <50 copie/mL. **Popolazione pediatrica.** L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Biktaryv in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1 nell'uomo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

**5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** Bictegravir viene assorbito dopo la somministrazione orale con il picco di concentrazioni plasmatiche che si osserva a 2,0-4,0 ore dopo la somministrazione di B/F/TAF. Rispetto alle condizioni di digiuno, la somministrazione di B/F/TAF con un pasto a moderato contenuto lipidico (-600 kcal, 27% di lipidi) o un pasto a elevato contenuto lipidico (-800 kcal, 50% di lipidi) ha determinato un aumento dell'AUC di bictegravir (24%). Questo modesto cambiamento non è considerato clinicamente significativo e B/F/TAF può essere somministrato con o senza cibo. In seguito a somministrazione orale di B/F/TAF con o senza cibo negli adulti infetti da HIV-1, i parametri farmacocinetici medi di bictegravir con dose multipla (CV%) erano C<sub>max</sub> = 6,15 µg/mL (22,9%), AUC<sub>0-24h</sub> = 102 µg · h/mL (26,9%) e C<sub>trough</sub> = 2,61 µg/mL (35,2%). Emtricitabina è rapidamente e ampiamente assorbita dopo la somministrazione orale e il picco di concentrazione plasmatica si osserva da 1,5 a 2,0 ore dopo la somministrazione di B/F/TAF. La biodisponibilità assoluta media di emtricitabina 200 mg in capsule rigide è stata del 93%. L'esposizione sistemica a emtricitabina non è stata modificata quando emtricitabina è stata somministrata con cibo e B/F/TAF può essere somministrato con o senza cibo. In seguito alla somministrazione orale di B/F/TAF con o senza cibo negli adulti infetti da HIV-1, i parametri farmacocinetici medi di emtricitabina (CV%) a dosi multiple erano C<sub>max</sub> = 2,13 µg/mL (34,7%), AUC<sub>0-24h</sub> = 12,3 µg · h/mL (29,2%) e C<sub>trough</sub> = 0,096 µg/mL (37,4%). Tenofovir alafenamide è rapidamente assorbito dopo la somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte entro 0,5-2,0 ore dopo la somministrazione di B/F/TAF. Rispetto all'assunzione a digiuno, la somministrazione di tenofovir alafenamide con un pasto con una componente di grassi moderata (-600 kcal, 27% di grassi) e un pasto ricco di grassi (-800 kcal, 50% di grassi) ha determinato un aumento della AUC<sub>0-24h</sub> rispettivamente del 48% e del 63%. Questi modesti cambiamenti non sono considerati clinicamente significativi e B/F/TAF può essere somministrato con o senza cibo. In seguito alla somministrazione orale di B/F/TAF con o senza cibo negli adulti infetti da HIV-1, i parametri farmacocinetici medi di tenofovir alafenamide a dose multipla (CV%) erano C<sub>max</sub> = 0,121 µg/mL (15,4%) e AUC<sub>0-24h</sub> = 0,142 µg · h/mL (17,3%). **Distribuzione.** Il legame *in vitro* di bictegravir alle proteine plasmatiche umane era >99% (frazione libera -0,25%). Il rapporto tra concentrazione ematica e plasmatica umana di bictegravir *in vitro* era dello 0,64. *In vitro*, il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato <4% e indipendente dalla concentrazione, nell'intervallo da 0,02 a 200 µg/mL. Al picco di concentrazione plasmatica, il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è stato -1,0 e il rapporto medio tra concentrazione plasmatica e plasmatica del medicinale è stato -4,0. *In vitro*, il legame di tenofovir alle proteine plasmatiche umane è stato <0,7% ed indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,01-25 µg/mL. *Ex vivo*, il legame di tenofovir alafenamide alle proteine plasmatiche umane in campioni prelevati durante studi clinici è stato approssimativamente dell'80%. **Biotrasformazione.** Il metabolismo è la principale via di clearance per bictegravir negli esseri umani. Studi di fenotipizzazione *in vitro* hanno dimostrato che bictegravir è principalmente metabolizzato da CYP3A e UGT1A1. A seguito della somministrazione orale di una dose singola di

[<sup>14</sup>C]-bictegravir, ~60% della dose da feci includeva l'originale immutato, desfluoro-idrossi-BIC-cisteina-coniugato e altri metaboliti ossidativi minori. Il trentacinque per cento della dose è stato recuperato dalle urine e consisteva principalmente nel glucuronide di bictegravir e in altri metaboliti ossidativi minori e nei loro coniugati di fase II. La clearance renale dell'originale immutato era minima. In seguito alla somministrazione di [<sup>14</sup>C]-emtricitabina, l'intera dose di emtricitabina è stata recuperata nelle urine (~86%) e nelle feci (~14%). Il tredici per cento della dose è stato recuperato nelle urine in forma di tre presunti metaboliti. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare 3'-solfossido diastereomeri (~9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (~4% della dose). Non sono stati identificati altri metaboliti. Nell'uomo, il metabolismo è un'importante via di eliminazione di tenofovir alafenamide, ed è responsabile dell'eliminazione di >80% di una dose orale. Gli studi *in vitro* hanno evidenziato che tenofovir alafenamide è metabolizzato a tenofovir (metabolita principale) dalla catepsina A nei PBMC (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi e dalla carbossilesterasi-1 negli epatociti. *In vivo*, tenofovir alafenamide è idrolizzato nelle cellule a formare tenofovir (metabolita principale), che è fosforilato al metabolita attivo tenofovir difosfato. In studi clinici condotti nell'uomo, una dose orale di 25 mg di tenofovir alafenamide ha determinato concentrazioni di tenofovir difosfato più di 4 volte maggiori nei PBMC e concentrazioni di tenofovir inferiori più del 90% nel plasma in confronto a una dose orale di 245 mg di tenofovir disoproxil.

**Eliminazione.** Bictegravir viene eliminato principalmente dal metabolismo epatico. L'escrezione renale di bictegravir intatto è una via secondaria (~1% della dose). L'emivita plasmatica del bictegravir è di 17,3 ore. Emtricitabina viene principalmente escreta dai reni mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. L'emivita plasmatica di emtricitabina è di circa 10 ore. Tenofovir alafenamide è eliminato principalmente dopo metabolismo a tenofovir. Tenofovir alafenamide e tenofovir hanno un'emivita plasmatica mediana, rispettivamente, di 0,51 e 32,37 ore. Tenofovir è eliminato dall'organismo tramite i reni, sia mediante filtrazione glomerulare che mediante secrezione tubulare attiva. L'escrezione renale di tenofovir alafenamide intatto è una via secondaria con meno dell'1% della dose eliminata nelle urine.

**Linearità.** La farmacocinetica a dosi multiple di bictegravir è proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi da 25 a 100 mg. La farmacocinetica a dosi multiple di emtricitabina è proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi da 25 a 200 mg. Le esposizioni a tenofovir alafenamide sono proporzionali alla dose nell'intervallo di dosi da 8 mg a 125 mg.

**Altre popolazioni speciali. Compromissione renale.** *Compromissione renale severa (clearance stimata della creatinina  $\geq$ 15 e  $<$ 30 mL/minuto).* Negli studi di fase I, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di bictegravir, tenofovir alafenamide o tenofovir, tra soggetti sani e soggetti con grave compromissione renale (CrCl stimata  $\geq$ 15 mL/min e  $<$ 30 mL/min). In uno studio di fase I separato con la sola emtricitabina, l'esposizione sistemica media di emtricitabina è stata maggiore nei pazienti con grave compromissione renale (CrCl  $<$ 30 mL/min) (33,7  $\mu$ g·h/mL) rispetto ai soggetti con funzione renale normale (11,8  $\mu$ g·h/mL). Nei soggetti con clearance stimata della creatinina  $\geq$ 15 mL/min e  $<$ 30 mL/min, la sicurezza di Biktarvy non è stata stabilita. *Nefropatia allo stadio terminale (clearance stimata della creatinina  $<$ 15 mL/minuto).* Nello studio GS-US-292-1825, le esposizioni a emtricitabina e tenofovir in 12 pazienti con nefropatia allo stadio terminale (CrCl stimata  $<$ 15 mL/min), sottoposti a emodialisi cronica, che hanno ricevuto emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat, come compressa di combinazione a dose fissa, sono state notevolmente maggiori rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di tenofovir alafenamide tra i pazienti con nefropatia allo stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica e i soggetti con funzione renale normale. Nella fase di estensione dello studio GS-US-292-1825, è stata osservata una  $C_{\text{trough}}$  di bictegravir inferiore nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale che hanno ricevuto Biktarvy, rispetto ai pazienti con funzione renale normale, ma questa differenza non è stata considerata clinicamente rilevante. In questo studio, nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale, sottoposti a emodialisi cronica, non sono state identificate reazioni avverse aggiuntive (vedere paragrafo 4.8). Non esistono dati sulla farmacocinetica di bictegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamide in pazienti con nefropatia allo stadio terminale (CrCl stimata  $<$ 15 mL/min) non sottoposti a emodialisi cronica. La sicurezza di Biktarvy in questi pazienti non è stata stabilita. *Compromissione epatica.* Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti della farmacocinetica di bictegravir in soggetti con compromissione epatica moderata. La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica; tuttavia, emtricitabina non è metabolizzata in misura significativa dagli enzimi epatici e quindi l'effetto di una compromissione epatica dovrebbe essere limitato. Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti della farmacocinetica di tenofovir alafenamide o del suo metabolita tenofovir nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa. **Età, sesso ed etnia.** La farmacocinetica di bictegravir, emtricitabina e tenofovir non è stata completamente valutata negli anziani ( $\geq$ 65 anni di età). Le analisi di popolazione utilizzando dati di farmacocinetica combinati ottenuti da studi su soggetti adulti non hanno evidenziato differenze clinicamente rilevanti dovute all'età, al sesso o all'etnia in relazione all'esposizione a bictegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamide.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Bictegravir non è risultato mutageno o clastogenico nei test convenzionali di genotossicità. Bictegravir non era cancerogeno in uno studio su topo transgenico rasH2 della durata di 6 mesi

(a dosi fino a 100 mg/kg/die nei maschi e 300 mg/kg/die nelle femmine, con conseguente esposizione di circa 15 e 23 volte, rispettivamente nei maschi e nelle femmine, l'esposizione nell'uomo alla dose umana raccomandata) né in uno studio sui ratti della durata di 2 anni (a dosi fino a 300 mg/kg/die, che hanno avuto come effetto esposizioni di circa 31 volte l'esposizione negli uomini). Gli studi su bictegravir nelle scimmie hanno rivelato che il fegato è l'organo bersaglio principale della tossicità. La tossicità epatobiliare è stata descritta in uno studio di 39 settimane alla dose di 1000 mg/kg/die, che ha provocato un'esposizione di circa 16 volte l'esposizione nell'uomo alla dose umana raccomandata ed è stato parzialmente reversibile dopo un periodo di recupero di 4 settimane. Gli studi sugli animali con bictegravir non hanno mostrato alcuna evidenza di teratogenicità o un effetto sulla funzione riproduttiva. Nella progenie delle madri di ratti e conigli trattati con bictegravir durante la gravidanza non sono stati rilevati effetti tossicologicamente significativi sugli endpoint dello sviluppo. I dati non clinici su emtricitabina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Emtricitabina ha un basso potenziale cancerogeno nel topo e nel ratto. Nel ratto e nel cane, gli studi preclinici condotti con tenofovir alafenamide hanno mostrato che l'osso e i reni sono i principali organi bersaglio di tossicità. La tossicità ossea è stata osservata come ridotta densità minerale ossea in ratti e cani a esposizioni di tenofovir almeno 43 volte superiori rispetto a quelle attese dopo somministrazione di B/F/TAF. Un'infiltrazione minima di istiociti era presente nell'occhio dei cani a esposizioni di tenofovir alafenamide e tenofovir circa 14 e 43 volte superiori, rispettivamente, rispetto a quelle attese dopo la somministrazione di B/F/TAF. Tenofovir alafenamide non è risultato mutageno o clastogenico in test convenzionali di genotossicità. Poiché l'esposizione a tenofovir è minore nel ratto e nel topo dopo somministrazione di tenofovir alafenamide rispetto a tenofovir disoproxil, gli studi di cancerogenesi e uno studio peri- e postnatale nel ratto sono stati condotti solo con tenofovir disoproxil. Non sono stati evidenziati rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati in ratti e conigli non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gravidanza o fetali. Tuttavia, in uno studio di tossicità peri- e postnatale, tenofovir disoproxil ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli a dosi materne tossiche.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti. Nucleo della compressa.** Cellulosa microcristallina, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato. **Film di rivestimento.** Polivinil alcol, Titanio diossido (E171), Macrogol, Talco, Ferro ossido rosso (E172), Ferro ossido nero (E172). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non usare se il sigillo sull'apertura del flacone è rotto o mancante. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Flacone bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) con una capsula di chiusura a prova di bambino, a filettatura continua, in polipropilene, rivestito con uno strato in pellicola d'alluminio attivato per induzione, contenente 30 compresse rivestite con film. Ogni flacone contiene gel di silice come essiccante e spirale in poliestere. Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e confezionamento esterno contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irlanda

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1289/001

EU/1/18/1289/002

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2018

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.